



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/08547</p> <p>(43) 国際公開日 1998年3月5日(05.03.98)</p>						
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03014</p> <p>(22) 国際出願日 1997年8月29日(29.08.97)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平8/228493</td> <td>1996年8月29日(29.08.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/228494</td> <td>1996年8月29日(29.08.96)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 積水化学工業株式会社 (SEKISUI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 脇屋武司(WAKIYA, Takeshi)[JP/JP] 根釜 務(NEKAMA, Tsutomu)[JP/JP] 黒田広志(KURODA, Hiroshi)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 安富康男(YASUTOMI, Yasuo) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)</p>		特願平8/228493	1996年8月29日(29.08.96)	JP	特願平8/228494	1996年8月29日(29.08.96)	JP	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平8/228493	1996年8月29日(29.08.96)	JP						
特願平8/228494	1996年8月29日(29.08.96)	JP						
<p>(54)Title: STANOZOLOL-CONTAINING PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 スタノゾロール含有経皮吸収製剤</p> <p>(57) Abstract A stanazolol-containing percutaneously absorbable preparation excellent in the releasability of the drug from the base, percutaneous absorbability and persistence of effective blood level. The base contains at least one drug selected from the group consisting of stanazolol and pharmaceutically acceptable esters thereof.</p>								

(57) 要約

本発明の目的は、基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性及び有効血中濃度の持続性に優れた、スタノゾロール含有経皮吸収製剤を提供することである。

本発明は、基剤中に薬物を含有する経皮吸収製剤であって、上記薬物は、スタノゾロール及びその薬学上許容されるエステルから選ばれた少なくとも1種であるスタノゾロール含有経皮吸収製剤である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニアビサウ	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア						

## 明 細 書

## スタノゾロール含有経皮吸収製剤

## 技術分野

本発明は、スタノゾロール含有経皮吸収製剤に関する。

## 背景技術

スタノゾロール；(5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-17-Methyl-2'-H-androst-2-eno[3, 2-c]pyrazol-17-ol；は、アナボリック作用を有するステロイドであり、骨粗鬆症、高脂血症、又は、慢性腎疾患・悪性腫瘍・手術後・外傷・熱傷等による著しい消耗状態の治療薬として用いられている。このようなステロイド骨格を有するホルモン剤の投与は、骨粗鬆症を始め種々の疾患に対し有効な治療法として用いられている。しかし、一般にステロイドホルモンは肝代謝を大きく受けるために肝臓の負担が大きい。また、薬剤の体内利用率が低くなるために、経口投与においては一時に大量に投与する必要がある。また、長期連用すると、発癌や肝障害を起こす可能性があり、好ましいものではない。スタノゾロールにおいても同様の傾向があり、さらに、高用量において、男性化・エストラジオールへの変換促進による女性化・肝障害・心臓血管系疾患等の副作用がある。

ステロイドホルモンを従来の経口剤および注射剤とする代わりに、経皮吸収型製剤の形で用いると、一時的に高い血中濃度にならずに長期間にわたってステロイドホルモンの血中濃度をコントロール可能であり、特に肝代謝を回避できる。また、有効血中濃度の持続化が図られて薬剤の投与回数が減少するばかりでなく、投与も簡便であって長期間の投与にも耐えうるようになり、患者のコンプライアンスおよびクオリティー・オブ・ライフの改善等が容易となる。例えば、女性ホルモンであるエストラジオールにおいては、特公平7-91193号公報に、エストラジオール経皮吸収貼付剤が開示されている。しかしながら、これまでのところ、スタノゾロールの経皮吸収型製剤は未だ知られていない。

## 発明の要約

本発明の目的は、基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性及び有効血中濃度の持続性に優れた、スタノゾロール含有経皮吸収製剤を提供することである。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、基剤中に薬物を含有する経皮吸収製剤であって、上記薬物は、スタノゾロール及びその薬学上許容されるエステルから選ばれた少なくとも1種である。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、薬物の基剤中の含有率が、0.01～20重量%であることが好ましい。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、基剤が、ポリマー、コロイド含水系ケイ酸金属土類系鉱物、油脂、炭化水素、多価アルコール、高級脂肪酸、高級アルコール、低級アルコール及び水よりなる群から選ばれた少なくとも1種、又は、それを含む組成物であることが好ましい。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、基剤中に、アルコール、有機酸、脂肪酸エステル及び界面活性剤からなる群より選ばれた少なくとも1種以上の経皮吸収促進剤を含むことができる。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、軟膏、クリーム、ジェリー、ペースト及びローションからなる群から選ばれた少なくとも1種の基剤からなるものである経皮吸収製剤として使用できる。

また、本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、支持体の片面に粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、上記粘着剤層が、薬物を含有する基剤からなるものである経皮吸収製剤として使用できる。

## 図面の簡単な説明

図1は、薬物皮膚透過性試験のための拡散セルを示す斜視図である。

## 発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、基剤中に薬物を含有する。

本発明で用いられる薬物は、スタノゾロール及びその薬学上許容されるエステ

ルから選ばれた少なくとも1種である。

上記基剤としては、スタノゾロール及びその薬学上許容されるエステルを溶解することができ、薬学的に許容され得るものであればよい。本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤を、軟膏、クリーム、ジェリー、ペースト、ローション等として使用する場合、例えば、従来より、軟膏、クリーム、ジェリー、ペースト、ローション等の基剤として用いられているものが使用できる。特にポリマー、コロイド含水系ケイ酸金属土類系鉱物、油脂、炭化水素、多価アルコール、高級脂肪酸、高級アルコール、低級アルコール及び水よりなる群から選ばれた少なくとも1種、又は、それを含む組成物が好ましい。

上記ポリマーとしては、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩（例えばナトリウム塩）、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド等が挙げられる。

上記コロイド性含水ケイ酸金属土類系鉱物としては、例えば、カオリン、ベントナイト等のコロイド性含水ケイ酸アルミニウム系鉱物、ビーガム等のコロイド性含水ケイ酸マグネシウム・アルミニウム系鉱物が挙げられる。

上記油脂としては、例えば、ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、胡麻油、大豆油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン等が挙げられる。

上記炭化水素としては、例えば、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、ハイドロカーボンゲル軟膏（例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社製）等が挙げられる。

上記多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられる。

上記高級脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、ノナン酸、カプリル酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミ

チン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキドン酸、リノール酸、ペヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、リノレン酸等の飽和または不飽和脂肪酸が挙げられる。

上記高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、ドデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セチルアルコール等が挙げられる。

上記低級アルコールとしては、例えば、イソプロピルアルコール、エタノールが挙げられる。

本発明のスタノゾロール含有経皮吸収製剤は、支持体の片面に、薬物を含有する基剤からなる粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤としても使用できる。

上記支持体は、本発明で用いられる薬物が不透過性又は難透過性のものであって柔軟なものが好ましく、例えば、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-メチルアクリレート共重合体、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ナイロン-6のようなポリアミド；ポリウレタン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン等の樹脂フィルム；アルミニウムシート等が挙げられ、これらの積層シートであってもよく、これらと織布又は不織布との積層体であってもよい。

上記粘着剤層としては、薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知の任意の粘着剤が使用でき、好ましくは、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤及びウレタン系粘着剤よりなる群から選ばれた少なくとも1種である。上記粘着剤の性状としては、溶解系、エマルジョン系、ホットメルト系等任意の性状のものが使用可能である。

上記アクリル系粘着剤は、アルキル（メタ）アクリレートを主体とする粘着剤

であって、アルキル（メタ）アクリレートと共重合可能な官能性モノマー及び／又は多官能性モノマーとの共重合体であってもよい。

上記アルキル（メタ）アクリレートとしては、例えば、メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、n-オクチル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート等が挙げられ、アクリレートのアルキル基の炭素数は、少なくなると凝集力が向上するが粘着力が低下し、多くなると粘着力は向上するが凝集力が低下するので、4～12が好ましい。

上記官能性モノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、グリシジルジメタクリレート、N-メチロール（メタ）アクリルアミド、N-ブトキシメチルアクリルアミド等が挙げられる。

これらの官能性モノマーを共重合しておけば、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の金属塩、イソシアネート、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、尿素樹脂、アンモニウム等によって架橋し、粘着剤の凝集力を向上させることができる。

上記多官能性モノマーは、粘着剤の凝集力を向上させるために共重合されるものであり、例えば、1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルトルエン、ジアリルフタレート、ジアリルマレート、ジアリルジアジベート、ジアリルグリコレート、トリアリルイソシアヌレート、ジエチレングリコールビスアリルカーボネート等が挙げられる。

アクリル系粘着剤としては、また、アルキル（メタ）アクリレートと、これと共重合可能な官能性モノマーとしてビニル化合物を含む共重合体も好ましい。このビニル化合物としては、例えば、酢酸ビニル、アクリロニトリル、スチレン、N-ビニル-2-ピロリドン等が挙げられ、特にN-ビニル-2-ピロリドンが好ましい。

特に、2-エチルヘキシルアクリレート55～95重量%とN-ビニル-2-ピロリドン5～45重量%及び多官能性モノマー0～0.5重量%の共重合体が好ましい。

アクリル系粘着剤としては、また、複数のアルキル（メタ）アクリレートを含む共重合体からなるものも好ましい。特に、2-エチルヘキシルメタクリレート65～90重量%、2-エチルヘキシルアクリレート5～30重量%、ドデシルメタクリレート5～30重量%及び多官能性モノマー0～0.5重量%の共重合体からなるものが好ましい。

一般に、上記アクリル系粘着剤は、前述のようにアルキル（メタ）アクリレートを主成分とするものであり、他の成分は必要とする性能により適宜決定されれば良いが、一般に官能性モノマーは、粘着剤中20重量%以下、好ましくは1～10重量%共重合されるのがよく、多官能性モノマーの量は、一般に粘着剤中0～0.5重量%が好ましい。また、上記ビニル化合物が用いられる場合は、一般に粘着剤中50重量%以下、好ましくは40重量%以下共重合されるのが好ましい。

また、上記アクリル系粘着剤には、必要に応じて、珪酸、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤、高級脂肪酸エステル等の可塑化剤、また、エステルガム等の粘着付与剤が薬学的許容範囲内で添加されてもよい。

上記ゴム系粘着剤は、例えば、天然ゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレン、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体等のゴムを含有する粘着剤であって、一般に、ロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂等の粘着付与剤が添加されてなる。さらに、アーモンド油、オリーブ油、椿油、パーシク油、落花生油、胡麻油、大豆油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ヒマシ油等のオイル、オレイン酸、ラウリン酸等の高級脂肪酸、流動パラフィン等が添加されてもよい。

上記シリコン系粘着剤としては、従来から経皮吸収貼付剤用の粘着剤に用いられてきたシリコン系粘着剤のいずれをも使用可能であり、特に限定されない。

上記ウレタン系粘着剤としては、従来から経皮吸収貼付剤用の粘着剤に用いられてきたウレタン系粘着剤のいずれをも使用可能であり、特に限定されない。



本発明の経皮吸収製剤には、必要に応じて基剤に経皮吸収促進剤が含有されてもよい。上記経皮吸収促進剤としては、通常、経皮吸収製剤に用いられるものが使用可能であるが、好ましくは、アルコール、有機酸、脂肪酸エステル及び界面活性剤からなる群より選ばれた少なくとも1種以上のものである。

上記アルコールとしては、炭素数8～14の一価アルコール又は多価アルコールが好ましい。一価アルコールの場合、炭素数が7以下であると揮発性が高くなり、15以上になると吸収促進効果が低下する。好ましいアルコールとしては、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコールが挙げられる。また、多価アルコールとしては、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、グリセリンが好適に用いられる。

上記有機酸としては、一価又は多価の有機酸類が好ましく、例えば、炭素数8～20のモノカルボン酸、炭素数2～8のジカルボン酸又はその塩、炭素数3～8のヒドロキシジカルボン酸又はその塩が挙げられる。モノカルボン酸の場合は、炭素数が7以下になると酸性が強くなり人体には適用できにくくなり、21以上になると吸収促進効果が低下し易い。モノカルボン酸としては、例えば、カプリン酸、ノナン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪族モノカルボン酸が好適に使用される。ジカルボン酸としては、炭素数が9以上になると吸収効果が低下し易いので、炭素数が2から8が好ましく、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、ピメリン酸、スベリン酸等の飽和脂肪族直鎖ジカルボン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸等の芳香族ジカルボン酸及びこれらジカルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の塩が好適に使用される。

上記ヒドロキシカルボン酸としては、炭素数が9以上になると吸収促進効果が低下し易くなるので、炭素数3～8が好ましく、例えば、リンゴ酸、酒石酸及びこれらジカルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の塩が好適に使用される。

上記脂肪酸エステルとしては、炭素数10～18の脂肪酸と炭素数1～18の脂肪族一価アルコールとのエステルが好ましい。脂肪酸エステルは、炭素数が1

0 以下になると揮発しやすくなり、37 以上になると吸収促進効果が低下し易くなるので、11～36 が好ましい。上記の脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、カプリン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪族モノカルボン酸；パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪族モノカルボン酸及びセバシン酸等の飽和脂肪族ジカルボン酸が挙げられる。上記アルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコール等の脂肪族飽和アルコールが好ましい。上記脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル及びパルミチン酸イソプロピルが特に好ましい。

上記界面活性剤としては、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤のいずれも使用可能である。ノニオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等のソルビタンアルキルエーテル類、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ラウリン酸ジエタノールアミド等の脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルキルアミンオキシドが挙げられる。

アニオン性界面活性剤としては、カルボキシ基、スルホ基、硫酸エステル基、リン酸エステル基を分子内に少なくとも一つ以上有するアニオン性界面活性剤が挙げられる。カルボキシ基を有するものとしては、例えば、脂肪酸石鹼、エーテルカルボン酸及びその塩、アミノ酸と脂肪酸の縮合物等のカルボン酸塩等が、スルホ基を有するものとしては、例えば、アルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸、エステルスルホン酸塩、アルキルアリル又はアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩等が、硫酸エステル基を有するものとしては、例えば、硫酸化油、エステル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリルエーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等が、リン酸エステル基を有するものとしては、例えば、アルキルリン酸塩、アミドリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリルリン酸塩等が

挙げられる。

カチオン性界面活性剤としては、例えば、脂肪酸アミン類、アルキル四級アンモニウム塩、芳香族四級アンモニウム塩、ピリジウム塩、イミダゾリウム塩等が挙げられる。

両性界面活性剤としては、例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等のカルボキシベタイン、スルホベタイン、アミノカルボン酸塩、イミダゾリン誘導体等が挙げられる。

これら界面活性剤の中で、特に、ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ラウリン酸ジエタノールアミドが好ましい。

本発明の経皮吸収製剤には、基剤にさらに、必要に応じて、シリカ、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤；保湿剤；粘度調整剤；老化防止剤；pH調整剤；保存料；着香料；安定剤等も添加することができる。

本発明の経皮吸収製剤において、薬物の基剤中の含有率は、基剤成分及び必要に応じて添加される経皮吸収促進剤等によってその最適値は変わるが、小さくなると、十分な薬物の皮膚透過性が得られなくなり、治療効果が期待できず、また、大きくなると、経時的に結晶が析出し、析出量が多くなると使用感を著しく損なうので、0.01～20重量%が好ましく、0.1～15重量%がより好ましい。

本発明の経皮吸収製剤において、必要に応じて添加される経皮吸収促進剤の基剤中の含有率は、基剤の成分によって異なるが、少量になると薬物の経皮吸収促進効果が得られず、多くなると基剤との相溶性が低下するので、0.1～20重量%が好ましく、1～15重量%がより好ましい。また、上記経皮吸収促進剤は、基剤成分として含有される場合もあり、この場合、添加量は上記範囲に限定されるものではない。

本発明の経皮吸収製剤を軟膏又はジェルとして使用する場合において、最も好ましい形態は、軟膏又はジェル基剤に必要量のスタノゾロール、1種又は2種以上の促進剤を0.5～15重量%含有するものである。

本発明の経皮吸収製剤を貼付剤として使用する場合は、最も好ましい形態は、

アクリル系粘着剤に必要量のスタノゾロール、1種又は2種以上の促進剤を0.5～15重量%含有するものである。

本発明の経皮吸収製剤は、常法により製造することができる。例えば、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ジェル基剤の場合、それぞれの剤型に応じて、必要な基剤原料を混練、乳化、懸濁または溶解させ基剤を製造した後、薬物及び必要に応じて経皮吸収促進剤、補助剤等を添加し、通常使用される混練機で混合することによって製造される。

本発明の経皮吸収製剤が貼付剤である場合、その製造方法は、粘着剤種類によって製法は異なるが、粘着剤層はホットメルト法、溶液法等の常法により製造することができる。例えば、アクリル系粘着剤の場合、重合して得られた粘着剤に、薬剤及び必要に応じて経皮吸収促進剤のエタノール又は酢酸エチル溶液を、固形分（有機溶媒を乾燥させた後の重合物、薬剤及び経皮吸収促進剤の重量和）が25重量%になるように加え、攪拌混合する。この溶液を、シリコン処理した厚さ35  $\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム上に、乾燥後の厚みが60  $\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥させ、更に、厚さが35  $\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートを貼り合わせて経皮吸収貼付剤を調製する。

上記粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加せねばならなくなり、貼付性が低下し、厚くなると粘着剤層中の薬物が有効に利用されなくなり、コストが上昇するだけなので、一般に、20～200  $\mu\text{m}$ が好ましく、30～100  $\mu\text{m}$ がより好ましい。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例にのみ限定されるものではない。

##### （実施例1）

プラスチベース（大正製薬社製）89 g、ミリスチン酸イソプロピル10 g及びスタノゾロール（ステロイドS r L社製）1 gを、ホモミキサー（特殊機化工業社製）を用いて均一になるように150分間回転・攪拌し、軟膏を調製した。

##### （実施例2）

エタノール40 g、プロピレングリコール30 g及びカルボキシビニルポリマー1 gを、ホモミキサー（特殊機化工業社製）を用いて均一になるように150分間回転・攪拌・混合した。その後、この混合液中にスタノゾロール1 gを投入し、更に60分間攪拌する。最後に、水酸化ナトリウム0.02 gを溶解した蒸留水29 gを投入し、これを150分間回転攪拌を行い、軟膏を調製した。

#### （実施例3）

エタノール40 g、プロピレングリコール30 g、カルボキシビニルポリマー1 g及びラウリン酸ジエタノールアミド1 gを、ホモミキサー（特殊機化工業社製）を用いて均一になるように150分間回転・攪拌・混合した。その後、この混合液中にスタノゾロール1 gを投入し、更に60分間攪拌する。最後に、水酸化ナトリウム0.02 gを溶解した蒸留水28 gを投入し、これを150分間回転攪拌を行い、軟膏を調製した。

#### 性能評価

実施例1～3で得られた経皮吸収製剤について、以下のようにして薬物皮膚透過性試験及びウサギ血中濃度測定試験を行った。

#### 薬物皮膚透過性試験

第1図に示す拡散セル1を準備した。拡散セル1は有底円筒状のレセプター槽2と、該槽2の上に配置された有底円筒状のドナー槽3より形成されている。ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられており、底壁は周囲方向に延設され、フランジ5が設けられている。レセプター槽2の上部にはフランジ6が設けられ、側壁には側方に突出したサンプリング口7が取り付けられている。フランジ5とフランジ6が対向して重ね合わされて、ドナー槽3とレセプター槽2が気密かつ同心状に積み重ねられている。また、レセプター槽2内部にはマグネット攪拌子9が入れてある。

ヘアレスマウス（雄、6週齢）を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を摘出し、皮下脂肪と筋層を除去して、約5 cm×5 cmの皮膚片8を得た。得られた皮膚片8を拡散セル1のフランジ5とフランジ6の間に装着し、ドナー槽3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じた。円形（面積10 cm<sup>2</sup>）のポリエチレ

ンテフタレートフィルム 10 の一面に、得られた経皮吸収製剤 0.1 g を均一に塗布し、経皮吸収製剤層が皮膚片 8 に接するように皮膚片 8 の中央部に貼付した。

レセプター槽 2 にはレセプター液を満たし、37℃に保持された恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりマグネット攪拌子を回転させ攪拌した。試験開始後 5、18、24 時間後に、それぞれ、サンプリング口 7 からレセプター液 1 ml を採取し、代わりに新鮮なレセプター液 1 ml を補充した。採取したレセプター液には、皮膚を透過した薬物が溶解している。採取したレセプター液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、薬物透過量（単位： $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を算出し、表 1 に示した。なお、この試験は、繰り返し回数 3 で行い、その平均値を示した。

レセプター液調製法：蒸留水中に  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$   $5 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$   $2 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 $\text{NaCl}$   $1.5 \times 10^{-1}\text{M}$  及び硫酸ゲンタマイシン  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  を含む緩衝液に 1N- $\text{NaOH}$  水溶液を加えて pH を 7.2 に調整した。この緩衝液 800 ml に対し、ポリエチレングリコール #400（東京化成社製）200 ml を配合してレセプター液とした。

表 1

		スタノゾロール透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
		5 時間後	18 時間後	24 時間後
実施例	1	0	6.4	8.8
	2	3.9	14.9	20.1
	3	5.8	22.5	29.9

#### ウサギ血中濃度測定試験

実施例 1～3 で得られた経皮吸収製剤に対し、ウサギ血中濃度測定試験を行った。ウサギ（ニュージーランドホワイト、雄、15 週齢）の背部全面を剃毛し、

剃毛24時間後に、傷や炎症の無いことを確認し、経皮吸収製剤を面積30cm<sup>2</sup>に塗布した。コントロールとして、スタノゾロール2mg錠（ウインストール錠、山之内製薬社製）を経口投与した。塗布後、0、1、2、4、6、8、24時間後に、耳静脈から血液を採取し、血液中のスタノゾロール濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。結果を表2に示した。

表2

		ウサギ血中濃度 (ng/ml)						
		0時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間
実施例	1	0	13.1	14.3	12.1	9.1	7.6	5.4
	2	0	22.0	23.8	18.0	11.3	9.3	6.5
	3	0	21.0	32.3	21.9	15.8	13.0	9.3
錠剤		0	12.3	9.9	11.6	7.4	4.6	3.7

## (実施例4)

2-エチルヘキシルアクリレート（以下、EHAという）65モル%（302.0g）、ビニルピロリドン（以下、VPという）35モル%（98.0g）、及びヘキサメチレングリコールジメタクリレート（以下、HMDMAという）をEHAとVAの100重量部に対して0.02重量部（80mg）をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように酢酸エチル70.6gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下、65℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル及び酢酸エチルを逐次、少量ずつ添加し、32時間重合した。重合物（以下、粘着剤Aという）を取り出した後、スタノゾロール（ステロイドS r L社製）のアルコール溶液を、固形分（酢酸エチル、アルコールを乾燥させた後の重合物とスタノゾロールの重量和）が25重量%となるよう、また、固形分中のスタノゾロールの濃度が15重量%となるように加え、攪拌混合した。この溶液を、シリコン処理した厚さ35μmのポリエチレンテレフタレート（以下、PETという）フィルム上に乾燥後の厚みが約60μmとなるように塗布、乾燥させ、更に、厚さが

35  $\mu\text{m}$ のPETフィルムを貼り合わせて経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例5)

ドデシルメタクリレート（以下、DMAという）10モル%（48.3g）、2-エチルヘキシルアクリレート10モル%（34.9g）、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート（以下、EMAという）80モル%（301.0g）、及び、ヘキサメチレングリコールジメタクリレートをDMA、EHAとEMAの合計100重量部に対して0.01重量部（38.4mg）をセパラブルフラスコに仕込み、更に酢酸エチル256gを加えてモノマー濃度を60重量%に調製した。この溶液を窒素雰囲気下、70℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル及び酢酸エチルを逐次、少量ずつ添加し、32時間重合した。重合物（以下、粘着剤Bという）を取り出した後、スタノゾロール及びミリスチン酸イソプロピルの酢酸エチル溶液を、固形分（酢酸エチルを乾燥させた後の重合物とスタノゾロールとミリスチン酸イソプロピルの重量和）が25重量%となるよう、また、固形分中のスタノゾロール及びミリスチン酸イソプロピルの濃度がそれぞれ、4重量%及び15重量%となるように加え、攪拌、混合した。この溶液を、シリコン処理した厚さ35  $\mu\text{m}$ のPETフィルム上に乾燥後の厚みが約60  $\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥させ、更に、厚さが35  $\mu\text{m}$ のPETフィルムを貼り合わせて経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例6)

実施例5において、固形分中のミリスチン酸イソプロピルの濃度を、30重量%に変更した点を除いて、実施例5と同じ操作により、経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例7)

実施例5において、固形分中のミリスチン酸イソプロピルの濃度を、10重量%に変更し、更に、ラウリン酸ジエタノールアミドを固形分中の濃度が5重量%となるように添加した点を除いて、実施例5と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例8)

実施例7において、ラウリン酸ジエタノールアミドをラウリン酸に置き換えた



点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例9)

実施例7において、ラウリン酸ジエタノールアミドをオレイン酸に置き換えた点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例10)

実施例7において、ラウリン酸ジエタノールアミドをラウリルアルコールに置き換えた点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例11)

実施例7において、ラウリン酸ジエタノールアミドをポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテルに置き換えた点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例12)

実施例7において、固形分中のスタノゾロールの濃度を1重量%に、固形分中のラウリン酸ジエタノールアミドの濃度を3重量%に変更した点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例13)

実施例7において、固形分中のスタノゾロールの濃度を0.8重量%に、固形分中のラウリン酸ジエタノールアミドの濃度を2.5重量%に変更した点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

(実施例14)

実施例7において、固形分中のスタノゾロールの濃度を0.5重量%に、固形分中のラウリン酸ジエタノールアミドの濃度を3重量%に変更した点を除いて、実施例7と同じ操作により経皮吸収貼付剤を調製した。

以上の実施例4～14の経皮吸収貼付剤の粘着剤層の、粘着剤種類、スタノゾロールの濃度、第一の経皮吸収促進剤としてのミリスチン酸イソプロピルの濃度、並びに第二の経皮吸収促進剤の種類と濃度を、表3に示した。

表 3

		粘着剤	薬剤濃度 (重量%)	ミリスチン酸 イソプロピル (重量%)	第二の経皮吸収促進剤	
					種類	配合量 (重量%)
実 施 例	4	A	15	0	なし	0
	5	B	4	15	なし	0
	6	B	4	30	なし	0
	7	B	4	10	C	5
	8	B	4	10	D	5
	9	B	4	10	E	5
	10	B	4	10	F	5
	11	B	4	10	G	5
	12	B	1	10	C	3
	13	B	0.8	5	C	2.5
	14	B	0.5	10	C	3

### 性能評価

実施例 4～14 で得られた経皮吸収貼付剤について、以下のようにして薬物皮膚透過性試験及びウサギ血中濃度測定試験を行った。

#### 薬物皮膚透過性試験

経皮吸収貼付剤 10 を面積 3.14 cm<sup>2</sup> の円形に切断し、粘着剤層が皮膚片 8 に接するように皮膚片 8 の中央部に貼付したこと以外は、実施例 1～3 について行った薬物皮膚透過性試験と同様に試験した。結果を表 4 に示した。

表 4

		スタノゾロール透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
		5 時間後	18 時間後	24 時間後
実施例	4	0	0	1.6
	5	0	4.8	7.8
	6	0	5.9	8.1
	7	7.2	13.2	20.0
	8	0	9.1	12.2
	9	0	8.8	11.5
	10	0	4.5	5.8
	11	0	10.7	13.3
	12	0	10.3	14.3
	13	0	7.4	10.0
	14	0	8.1	10.5

## ウサギ血中濃度測定試験

実施例 5、7、11 及び 14 で得られた経皮吸収貼付剤に対し、ウサギ血中濃度測定試験を行った。実施例 1～3 について行ったウサギ血中濃度測定試験において、「経皮吸収製剤を面積  $30\text{ cm}^2$  に塗布」する代わりに、面積  $12\text{ cm}^2$  に切断した経皮吸収貼付剤を 6 枚（計  $72\text{ cm}^2$ ）貼付したこと以外は、実施例 1～3 について行ったウサギ血中濃度測定試験と同様に試験した。結果を表 5 に示した。

表 5

		ウサギ血中濃度 (ng/ml)						
		0時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間
実 施 例	5	0	2.0	—	12.5	—	5.5	4.5
	7	0	21.0	—	27.0	25.0	23.0	21.0
	11	0	12.0	—	13.3	18.7	12.7	11.3
	14	0	15.0	16.4	16.0	15.8	14.1	13.2
錠 剤		0	12.3	9.9	11.6	7.4	4.6	3.7

## 産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収製剤は、上述の構成よりなるので、スタノゾロールの基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性及び有効血中濃度の持続性に優れている。

## 請 求 の 範 囲

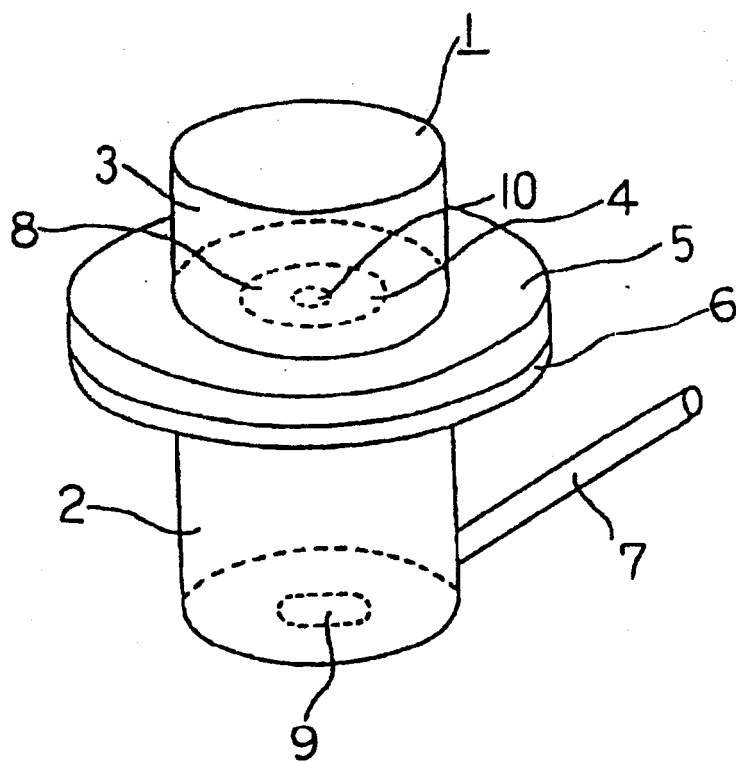
1. 基剤中に薬物を含有する経皮吸収製剤であって、  
前記薬物は、スタノゾロール及びその薬学上許容されるエステルから選ばれた少なくとも1種であることを特徴とするスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
2. 薬物の基剤中の含有率が、0.01～20重量%である請求の範囲第1項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
3. 基剤が、ポリマー、コロイド含水系ケイ酸金属土類系鉱物、油脂、炭化水素、多価アルコール、高級脂肪酸、高級アルコール、低級アルコール及び水よりなる群から選ばれた少なくとも1種、又は、それを含む組成物である請求の範囲第1項又は第2項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
4. 基剤中に、アルコール、有機酸、脂肪酸エステル及び界面活性剤からなる群より選ばれた少なくとも1種の経皮吸収促進剤を含む請求の範囲第1項、第2項又は第3項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
5. 経皮吸収製剤が、軟膏、クリーム、ジェリー、ペースト及びローションからなる群から選ばれた少なくとも1種の基剤からなるものである請求の範囲第1項、第2項、第3項又は第4項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
6. 経皮吸収製剤が、支持体の片面に粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であり、  
前記粘着剤層が、薬物を含有する基剤からなるものである請求の範囲第1項、第2項、第3項又は第4項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。
7. 粘着剤層が、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤及びウレタン系粘着剤よりなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものである請求

の範囲第6項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。

8. アクリル系粘着剤が、アルキル（メタ）アクリレートと、これと共重合可能なビニル化合物とを含む共重合体からなる請求の範囲第7項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。

9. アクリル系粘着剤が、複数のアルキル（メタ）アクリレートを含む共重合体からなる請求の範囲第7項記載のスタノゾロール含有経皮吸収製剤。

図 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03014

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-202813, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), August 10, 1990 (10. 08. 90) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 63-255227, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), October 21, 1988 (21. 10. 88) (Family: none)	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 5, 1997 (05. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

November 18, 1997 (18. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> A61K47/30		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> A61K47/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2-202813, A (積水化学工業株式会社), 10.8月.1990(10.08.90), (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 63-255227, A (株式会社大塚製薬工場), 21.10月.1988(21.10.88), (ファミリーなし)	1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05.11.97	18.11.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘実 謙二 印	4C 7433
	電話番号 03-3581-1101	内線 3452